Aus der Kinderklinik der Universität Würzburg
Vorstand: Professor Dr. Rietschel.

Experimentelle Untersuchung an der Conjunctiva des Meerschweinchens über die Wirksamkeit der „fraktionierten Dosierung" bei der Diphtherieserumtherapie

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Bayer. Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Hans Kaupper
aus Bamberg.

Druck von Johann Nagengast, Bamberg
1937

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg.

Referent: Professor Dr. Rietschel.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinem lieben Onkel

Dr. med. Ludwig Zapf,

Direktor des Landeskrankenhauses Koburg.

Trotz der ausgezeichneten Erfolge der Diphtherieserumtherapie setzt neuerdings die Debatte über den Wert des Diphtherieserums im großen Umfange wieder ein. Die ganze Serumtherapie der Diphtherie befindet sich zur Zeit in einer Art Krisis. Sie hat ihre Ursache in den angeblichen serotherapeutischen Mißerfolgen während der letzten Diphtherieepidemie (ab 1926). Fast aus allen Ländern Europas hört man, daß sowohl die Erkrankungsziffer wie auch die Sterblichkeit an Di. zunimmt. In einzelnen Gegenden tritt die Krankheit in ganz maligner Form auf und hat trotz frühzeitiger und ausgiebiger Serumbehandlung Mortalitätszahlen von 60—80 % in den schwersten Fällen, Zahlen, die an die Vorserumaera erinnern, wo sich diese Ziffern allerdings oft auf eine Gesamtzahl der Kranken, ohne Unterschied der Schwere bezog.

So kam es, daß Pessimisten wie Zischinsky dem Diphtherieserum überhaupt jede therapeutische Wirkung abstreiten. Doch aus Krankheitsberichten der Vorserumzeit wird der Segen der Serumtherapie bei Diphtherie völlig klar. Wenn selbst bei leichten und mittelschweren Formen Letalitätszahlen von 30 % als eine Selbstverständlichkeit betrachtet werden, (wie aus einer Arbeit Lunins in der St. Petersburger Med. Wchschr. aus dem Jahre 1885 hervorgeht) und die invasiven (=phlegmonös-septische) Fälle eine Letalität nicht unter 90—100 % aufweisen, so dürften diese Schreckenszahlen, denen ganze Kinderpopulationen zum Opfer fielen, diesen Nihilismus von selbst verwerfen. Allgemein fand auch diese Auffassung schärfste Ablehnung. (Z. B. Rietschel, Kleinschmidt, v. Bormann, Hamburger).

Wieder andere beziehen den Wert des Heilserums nicht auf seinen Antitoxingehalt, sondern auf eine Unspezifität des Serums an sich. 1918 hat nämlich Bingel 937 Diphtheriefälle zur Hälfte (471 Fälle) mit Antitoxinserum behandelt, zur anderen Hälfte (466 Fälle) mit Leerserum. Aus der gleichen Letalität beider Gruppen zog er nun den Schluß,

daß die klinischen Wirkungen des Diphtherieserums nicht auf den spezifischen Antikörpern beruhe, sondern auf eine unspezifische Proteinwirkung zu beziehen sei. Neuerdings ist diese Ansicht von Hottinger aufgegriffen worden. Er lehnt ebenfalls das Vorhandensein einer spezifischen Wirkung des Diphtherieserums ab. An Hand klinischer Nachprüfungen wurde die Auffassung Bingels von Bonhoff, Brückner, Czerny, Feldmann, Herzfelder, Karger, Kleinschmidt, Schöne, v. Gröer, Feer u. a. m. abgelehnt. Insbesondere wird die Bingel'sche Methodik, die ungleichmäßige Beschaffenheit des Krankenmaterials von Kolle, Schloßberger, Czerny bemängelt. Andere wie Bonhoff halten das Bingel'sche Material für zu klein und bezweifeln die Antitoxinfreiheit des von Bingel verwandten Pferdeserums (Kraus und Sordelli). Rosnowsky weist darauf hin, daß es sich bei den Bingel'schen Untersuchungen um eine Di-Epidemie mit geringer Letalität bei einer z. Zt. wenig empfänglichen Bevölkerung gehandelt habe. Feer stellte vergleichende Untersuchungen bei 57 leichten Fällen an und fand bei Behandlung mit gewöhnlichem Pferdeserum die Zeit bis zur Abstoßung der Beläge um durchschnittlich 2, 4 Tage länger als bei der Heilserumbehandlung; häufig sah er auch das Auftreten neuer Beläge und mußte 6 mal mit Heilserum nachspritzen. Diese Beispiele mögen zeigen, daß im allgemeinen von klinischer Seite eine dem Heilserum ebenbürtige Wirkung des gewöhnlichen Pferdeserums abgelehnt wird, wenn auch manche wie Czerny und v. Göer die Anwendung größerer Serummengen in der Annahme einer unspezifischen Serumwirkung zur Unterstützung des spezifisch-antitoxischen Serums befürworten. Auch Nachprüfungen durch den tierexperimentellen Versuch (Kolle, Schloßberger, Friedberger, Sato, v. Bormann und Scheurer u. a.) zeigten, daß dem spezifischen Serum eine weitgehende Überlegenheit gegenüber dem Leerserum zukommt, wenn auch dem Leerserum, besonders bei leichter Infektion eine beachtliche therapeutische Wirksamkeit zuerkannt werden muß. Am Krankenbett versagt jedenfalls das Leerserum weitgehend.

Ein Punkt besonderer Diskussion ist die Dosierung bei der Di.-Therapie und seit der Einführung des Di.-Heilserums ist die Frage nach der optimalen, ausreichenden Dosis in der Di.-Behandlung nicht verstummt. Die früher erwähnten

therapeutischen Mißerfolge während der letzten Di.-Epidemie haben zu einer enormen Steigerung der Dosis geführt, während früher kleinste Serumdosen zur Heilung genügten. In den ersten Jahren der Serumtherapie waren 500—1000 I. E. üblich und im Verhältnis zur Vorserumperiode wurden durch diese kleinen Dosen die Chancen der Heilung vorzüglich gebessert; z. B. verwendete 1894/95 v. Bokay in seinen ersten 120 Fällen 600—4000 I. E. und der Prozentsatz der geheilten Fälle stieg von 32,5—40 % auf 74,5 %. Das Bestreben, nun alle Fälle zu heilen, führte eine konstante Steigerung der Dosis herbei, sodaß erst durch Heubner, Pospischill, Eckert, F. Meyer Dosen zwischen 3—8000 I. E., in den letzten Jahren dann sogar über 10 000 I. E. üblich wurden, ja einige sogar Dosen von 100—400 000 I. E. empfahlen. (Place, Cairns, Heckscher, Bie, Comby, Friedemann, Deicher und Agulnik). Besonders in Skandinavien steigerte man die Dosen, wie z. B. Bie es tat, statt der üblichen 3—20 000 I. E. auf 100—500 000 und in schweren Fällen noch mehr. Diese Dosierung wurde auch in anderen Ländern versucht. In Deutschland war man enttäuscht und auch Lichtenstein in Stockholm erreichte keine statistisch meßbare Abnahme der Letalität. Auch andere Kliniker hegen Zweifel darüber, ob die großen Dosen die Resultate wesentlich bessern, z. B. Hösch, Braun, Widowitz halten 3—4000, Baginsky, Feer, Reiche 5—6000 I. E. für genügend. Kleinschmidt hält Dosen über 10 000 I. E. für ein Luxusangebot. Es genügen hiemit am 1. oder 2. Tage 4—5000 I. E., am 3. Tage 8—10 000 I. E. Für schwere Fälle empfiehlt Rietschel 15—20 000 I. E. nicht zu übersteigen. Soweit wir nämlich heute auf Grund theoretisch-experimenteller Überlegungen Einblick in die Wirkung der heutigen Sera haben, vermögen selbst riesige Dosen das einmal irreversibel an die toxin-affinen Zellen gebundene Toxin nicht mehr zu lockern, noch die damit verbundene Zellschädigung rückgängig zu machen. Es ist bereits seit den Untersuchungen durch Dönitz, Schieck, Kassowitz-Bussaci, Berghaus, Bäcker, Kraus, Langer, Schöne geläufig, daß die Bindung des Di.-Toxins an das Gewebe bereits wenige Stunden nach seiner Injektion (12—18 Std. nach den neueren Untersuchungen von Weichsel und Szirmai) selbst durch hohe Serumdosen nicht mehr gelöst werden kann. Das Ideal der Serumtherapie bei Diphtherie bleibt sofort nach der Diagnose aus dem klinischen Bild, ohne vorher das Ergebnis der bakteriologischen

Untersuchung abzuwarten, eine zur restlosen Heilung ausreichende Serumdosis zu injizieren. Was wir also mit unserer Serumtherapie bei Diphtheriekranken betreiben, ist weniger Therapie, als vielmehr Prophylaxe. Es beeinflußt der Zeitpunkt der Seruminjektion maßgebend die Prognose. Nach Braun und Trumpp beträgt die Letalität bei einer Serumanwendung am:

1. Tag = 2 %,
2. „ = 7,5 %,
3. „ = 17 %,
5. „ = 31,5 %.

Neben der Frage nach der Höhe der Serumdosis wird heute noch viel über die „wiederholte Injektion" debattiert. Dieses Thema soll nun Hauptgegenstand dieser Arbeit sein.

Wie in anderen Punkten der Di.-Serumtherapie herrscht auch über diese Frage noch völlige Meinungsverschiedenheit. Während Berlin, Méry, Weill-Halle, Parturier, Colley und Egis, Dvoretzky, Bonraws, Dorner glaubten, mit täglich, ja sogar 12-2-4-stündig wiederholten Injektionen (solange Erscheinungen vorhanden sind) der ursprünglichen Dosis z. T. gute Erfolge zu haben, konnte Hoesch durch tägliche Verabfolgung von 4000 I. E. (bis 24000 pro Fall) keinen Erfolg erzielen. Schick hält eine Wiederholung der Injektion für überflüssig. Nachdem im Jahre 1922 Friedmann und Jarotzky empfohlen haben, öfters auch noch nach Tagen kleine Serumdosen nachzuspritzen und man auch in Frankreich versucht hat, durch Verabfolgung häufiger kleiner Dosen bessere Erfolge zu erzielen und außerdem Hottinger durch das gleiche Verfahren an 15 schweren Fällen keinen einzigen Patienten verloren hat, erprobte F. Meyer dasselbe zunächst am Meerschweinchen. Er suchte also damit die Frage zu entscheiden, gelingt es durch Dauerbehandlung, Tiere zu retten, die bei einmaliger Injektion der entsprechend großen Menge sterben würden. Nachdem nun die als Kontrollen eingesetzten Tiere mit einmaliger Heilseruminjektion alle starben, und die mehrfach gespritzten überlebten, erklärte Meyer dies theoretisch dadurch, daß der Antitoxintiter im Blut und in den Organen lang dauernd hochgehalten wird, während nach einmaliger Injektion bei schnellster Resorption auch die Wiederausscheidung rapide vor sich geht. Er zog aus seinen Tierexperi-

menten den Schluß, daß die wiederholte Injektion mehr leistet als die einmalige und baute diese Therapie auch für den Menschen aus. Er applizierte in den schweren Fällen zunächst 2000 I. E. intravenös und anschließend während der ersten 3 bis 4 Tage stdl. 2000 I. E. intramusculär. Das wird Tag und Nacht fortgesetzt und hat in den allerschwersten Fällen lebenserhaltend gewirkt, vorausgesetzt, daß sie nicht zu spät nach Beginn der Krankheit kommt. Die Unannehmlichkeiten betont F. Meyer sei nicht größer als bei 3 stdl. Campher- oder Coffeeininjektion und auch Exantheme treten selten auf. Wolf will durch wiederholte Dosen von 4—6000 A. E. gute Erfolge gesehen haben, wenn bereits Herzerscheinungen eingetreten sind, Friedemann und Weill-Halle raten etwa 3 Wochen lang jeden Tag abfallende Serumdosen zu injizieren, da das Serum nach einmaliger Injektion bereits nach 8 Tagen bis 3 Wochen wieder ausgeschieden sein kann und es kann etwa 3 Wochen dauern, bis der Patient genügend Antitoxin gebildet hat. Falkenheim berichtet in einigen schweren Fällen von dieser Methode Gebrauch gemacht zu haben, ohne sich jedoch über ihren Wert ein Urteil bilden zu können. Seine Ansicht ist die, daß in schweren Fällen, in denen am folgenden oder übernächsten Tag die Beläge sich noch nicht demarkieren oder die Intoxikationserscheinungen nicht zurückgehen, man nochmals die gleiche oder halbe A.-E.-Dosis nachspritzen soll. Eine ähnliche Auffassung vertritt auch die Würzburger Kinderklinik. Nachdem durch Versuche von Hendersen, Smith Madson, Opitz, Schöne, Beyer noch tagelang nach der Infektion ein recht hoher Antitoxintiter im Blut festgestellt wurde, glaubt v. Bormann, daß im allgemeinen mit den früher angegebenen, üblichen Serumdosen auch in schweren septischen Fällen genügende Mengen von Reserveantitoxin für die nächsten Tage verabreicht worden sind, sodaß von einer Mehrinjektion abgesehen werden kann. In einem Falle muß eine Ausnahme gemacht werden, wenn innerhalb der ersten 24—36 Stunden gar keine Besserung im Allgemeinbefinden des Patienten eintritt, oder gar eine Verschlechterung, so soll von einer evtl. wiederholenden Injektion von 6000—8000 I. E. nicht abgeraten werden. Aber niemals darf auf die erste massive Dosis zugunsten wiederholter kleiner verzichtet werden!

Wie aus der angeführten Literatur zu ersehen ist, sind die Meinungen über die „fraktionierte Dosierung“ bei der

Di.-Serumtherapie noch sehr geteilt. Wegen der praktischen Wichtigkeit der Frage der fraktionierten Dosierung bei der Applikation des Di.-Serums, versuchte ich dieser Frage auch experimentell näherzutreten.

Technik.

Ausgehend von der Ansicht, daß jeder Diphtherie primär eine Beschädigung der Schleimhaut zugrunde liegen müsse, also eine Art Wundinfektion darstelle, benutzte ich die Infektionsmethode nach Löffler-Uthoff in der von Bessau vorgeschlagenen Modifikation. Der Vorzug der Methode ist der, daß man den Erfolg, bezw. den Mißerfolg der therapeutischen Maßnahmen in seinen feineren Vorgängen entsprechend dem klinischen Bilde der Augen- sowie der Haut-Diphtherie des unteren Lides beobachten und beurteilen kann. Man war hiemit nicht darauf angewiesen, den Ausfall des Versuches ausschließlich nach dem Überleben bezw. Tod des Tieres abzuschätzen. Der Vorgang ist dabei folgender:

In die beiden Conjunctivalsäcke des Meerschweinchens werden zunächst mittels einer Capillarpipette einige Tropfen einer 5%igen Cocainlösung eingeträufelt. Daraufhin wurden nach wenigen Minuten mittels einer glühenden Chromnickel-(=Platinersatz)Öse die beiden Unterlider eines jeden Auges durch kurzes Berühren angebrannt. Um die Brandstelle bildete sich ein weißer Schorf. Es mußte natürlich vermieden werden, die Cornea zu verletzen oder daß die Cocainflüssigkeit den Effekt dadurch verleidet, daß sie sich schützend über die Schleimhaut legt. Die primäre Beschädigung der Schleimhaut war damit geschaffen. Angelegt wurde eine Versuchsreihe von insgesamt 45 Tieren. Jedes Tier wurde mit der gleichen Diphtheriekultur infiziert und zwar bekam es 1½ Ösen einer Aufschwemmung einer 20-stdg. Kultur eines frischen Di.-Stammes auf 5 ccm 0,85%-iger physiol. NaCl-Lösung in den rechten Conjunctivalsack eingerieben. Das ebenfalls angebrannte linke Auge diente als Kontrolle. Ungefähr 8 Stunden nach der Infektion traten die ersten Zeichen einer Conjunctivitis auf, sei es als beginnende oder schon stärker ausgesprochene Entzündung, was sich in einem mehr oder minder starken Tränenfluß, Rötung, Schwellung des rechten Unterlids äußerte. Das linke Auge war gewöhnlich zu diesem Zeitpunkt erscheinungslos oder

wies Zeichen einer geringen Reizung auf. Zu diesem Zeitpunkt wurde nun mit der Serumbehandlung begonnen. Grundsatz bei unserer Therapie war eine bereits ausgebrochene klinisch in Erscheinung getretene Diphtherie zu behandeln, nicht einer noch ausbrechenden vorzubeugen. Jedes Tier bekam 20 I. E. in 1 ccm physiologischer NaCl-Lösung aus 500-fachem nativen Di-Serum Nr. 4202. Nur die zeitliche Applikationsweise war bei den einzelnen Gruppen verschieden.

Dosierungstabelle.

Zeit	Dosis	Dosis	Dosis	Dosis
16. 5. 35 / 7.15 h	Infektion			
16. 5. 35 / 15,15 „	20 I. E.	10 I. E.	10 I. E.	5 I. E.
17. 5. 35 / 9,00 „	—	10 I. E.	5 I. E.	5 I. E.
17. 5. 35 / 15,30 „	—	—	5 I. E.	5 I. E.
18. 5. 35 / 8,30 „	—	—	—	5 I. E.
Zahl der Tiere	10	10	10	10

So bekamen 10 Tiere die volle Dosis von 20 I. E. auf einmal 8 Std. nach der Infektion. Die nächsten 10 Tiere erhielten 8 Std. post inf. 10 I. E. D. S. und nach 18 Std. die nächsten 10 I. E. Die 3. Reihe, bestehend aus 10 Tieren, wurde zunächst wie alle anderen 10 I. E. gespritzt, dann nach 18 Std. mit 5 I. E. und nach weiteren 6½ Std. mit den letzten 5 I. E. Die 4. Reihe mit 10 Tieren bekam mit allen anderen zuerst 8 Std. nach der Infektion 5 I. E., nach 18 Std. wieder 5 I. E., nach 6½ Std. wieder 5 I. E., nach abermals 17 Std. die letzten 5 I. E. 5 Tiere blieben als Kontrollen ungespritzt. Injiziert wurde intramusculär zwischen die Schulterblätter. Alle Tiere blieben 8 Wochen in meiner Beobachtung. Während der ersten 4 Wochen wurden sie alle Tage untersucht, jeden 2. Tag gewogen, später dann jeden 2. Tag beobachtet, jeden 3. Tag gewogen.

Versuchsergebnis.

I. Diejenigen Meerschweinchen, die die Volldosis von 20 I. E. auf einmal injiziert erhielten, bekamen alle am 2. bis 5. Krankheitstage eine eitrige Conjunctivitis des rechten Auges, teils schwächeren Grades, teils mit Verklebung der Lider und schmierigen Belägen. Die Entzündung klang aber im weiteren Verlauf von 6 bis 9 Tagen ab, sodaß sich bei 7 Tieren außer leichter Sekretion und minimaler Lidschwellung keine krankhaften Lidveränderungen mehr zeigten; nur bei 3 Tieren wurde noch eine stärkere Veränderung in Form einer Ulceration und Vascularisation der Cornea festgestellt. Bei 4 Tieren war am 9. Tage dann die Conjunctivitis abgeheilt, während bei den 6 anderen die Heilung am 12. bis 15. Krankheitstage erfolgte. 3 behielten als Dauerschädigung eine makulöse Corneatrübung. Das Gewicht zeigt während der ersten stürmischen Krankheitstage eine Abnahme von 20 bis 30 g, um dann entsprechend dem Rückgang der Augensymptome zuzunehmen. Wie die Tabelle zeigt, ist das Endergebnis dieser Gruppe gut. Keine Todesfälle. Von den 10 am Leben gebliebenen und nach einer Krankheitsdauer von 15 Tagen gesundeten Tieren sind 7 völlig gesundet, während 3 eine sehr leichte Corneatrübung behielten.

Ganz anders aber liegen die Resultate bei den fraktioniert gespritzten Tieren.

II. Zunächst die Tiere, die 10 + 10 I. E. bekamen. Alle Tiere ließen zuerst eine schwere eitrige bis blutig eitrige Conjunctivitis mit teilweiser totaler Verklebung und Verquellung der Lider erkennen. Nach dem weiteren Verlauf läßt sich diese Tierserie in 3 Gruppen teilen. 2 Tiere starben. 1 bereits am 5. Krankheitstage, nachdem sich die Conjunctivitis gebessert hatte. Die Sektion ergab einen typischen Befund (worunter das Vorhandensein eines Pleuraexsudates und eine Rötung der Nebennieren zu verstehen ist). Ein weiteres Tier starb am 10. Tage. Es zeigte schwere Augenveränderungen mit eitriger Ulceration und Gefäßinjektion der Cornea, Unterlidulceration und starker Sekretion. Auch seine Sektion war typisch. Das dritte Tier starb endlich in der 4. Woche. Es zeigte sonderbarer Weise auch

anfangs nur leichte Augenveränderungen und konnte schon fast als gesund gelten, als in der dritten Woche eine schwere Ulceration und Trübung der Cornea auftrat, bis dann in der 4. Woche der Exitus erfolgte. Typischer Befund bei der Sektion: 3 weitere Tiere zeigten einen schweren Verlauf der Augendiphtherie. Das eine Tier ließ anfangs eine blutig-eitrige Conjunctivitis, Corneatrübung, Lidschwellung, Sekretion erkennen. Die Erscheinungen verschlimmern sich immer mehr. Es kommt zur Vereiterung des Bulbus, sodaß schließlich das Auge ausläuft. Bei den beiden anderen Tieren heilt die Conjunctivitis zwar nach der gleichen Zeit wie bei den anderen Tieren ab, doch kommt es zu einer schweren Ulceration der Cornea, die dann als Restzustand eine schwere Corneatrübung hinterläßt. Die 4 übrigen Tiere endlich zeigten anfangs zwar auch eine stark eitrige Conjunctivitis mit totaler Verklebung der Augenlider, doch ist der weitere Krankheitsverlauf viel milder als bei den vorhin erwähnten Tieren. Nach 14 Tagen sind die Krankheitserscheinungen, die auch nicht die Ausmaße der vorigen Tiere aufweisen, ausgeheilt. Zwei behielten eine leichte Unterlidnarbe, eines eine minimale Corneatrübung. — Von 10 Tieren dieser Gruppe bleiben nur 7 am Leben, von denen 1 völlig ausheilt, während die 6 übrigen eine Dauerschädigung in Form einer Unterlidnarbe oder Corneatrübung bezw. totaler Bulbuszerstörung. Auch der ganze Krankheitsverlauf ist viel stürmischer und schwerer als bei der vorherigen Gruppe.

III. Die mit 10 + 5 + 5 I. E. injizierten Tiere: Nach der Schwere des Verlaufs lassen sich hier zwei Gruppen unterscheiden. 4 Tiere, die einen ganz schweren Verlauf erkennen lassen. Anfangs ergaben sie alle eine eitrige Conjunctivitis mit totaler Verklebung der Lider. Auch das linke Auge zeigte eine eitrige Bindehautentzündung. Beim ersten Tier führte die anfänglich schmierig-eitrige Conjunctivitis mit starker Lidschwellung am 7. Tage zur Panophthalmie und in der 3. Woche lief das Auge aus. Es zeigte dann längere Zeit noch starke Sekretionsschwellung, trocknete aber dann und vernarbte. Auch beim 2. Tier führte die langdauernde schmierig-eitrige Conjunctivitis anfangs zur eitrigen Ulceration und Vascularisation der Cornea und in der 7. Woche zur Panophthalmie, die bis zur Beendigung des Versuches bestehen bleibt. Beim 3. Meerschweinchen wurde am 4. Tag

schon ein Verschwinden der Conjunctivitis beobachtet, die sich aber dann in der 3. Woche zu einem stark hervorquellenden Staphylom verschlimmerte, bis dann in der 7. Woche das Auge auslief. Es näßte dann noch etwas, vernarbte aber ebenfalls. Viel schneller war der Verlauf beim 4. Tier, wo nach eitriger Conjunctivitis, Corneatrübung, Unterlidulceration am 8. Tage das Auge auslief, um nach stärkerer Sekretion zu vernarben. Bei den 6 übrigen Tieren wurde ein viel milderer Verlauf der Krankheitserscheinungen beobachtet. Bald nach der Infektion zeigten sie eine schwere eitrige Conjunctivitis mit Verschwellung der Lider Corneatrübung. Nach 12—14 Tagen heilten bei 3 Tieren die Conjunctivitiden ab, aber als Dauerschädigung blieb eine Corneatrübung bestehen. Im Gegensatz dazu klang bei 2 Tieren die Conjunctivaldiphtherie schnell innerhalb 14 Tagen ab, ohne Dauerschäden zu hinterlassen. Nur 1 Tier zeigte einen protrahierten Verlauf, wo die Conjunctivitis und zugleich die Hornhautveränderungen in der 4. Woche abheilten, ohne Schäden zu hinterlassen. — Das Endresultat dieser Gruppe ergibt zwar keine Todesfälle, jedoch sehr schwere Veränderungen am Auge. Von den 10 am Leben gebliebenen Tieren verlieren 4 das Auge durch Panophthalmie, 3 behalten eine Corneatrübung, nur 3 Tiere heilen ganz aus.

IV. Die mit 5 + 5 + 5 + 5 I. E. gespritzten Tiere: Sie zeigten alle während der ersten paar Tage eine sehr stark eiternde Bindehautentzündung, meist mit totaler Verklebung des Auges. Im weiteren Verlauf starb dann 1 Tier nach 3 Wochen. Seine Sektion ergab keinen typischen Befund. Bei 2 Tieren führte die anfänglich eitrige Conjunctivitis zu einer Verschlechterung im Sinne einer Panophthalmie, die bis zur Beendigung des Versuches bestehen blieb. Auch eine starke Beteiligung des linken Auges war festzustellen. 4 Tiere hatten in den ersten Tagen eine schwere Diphtherie der Bindehaut mit Verkleben der Lider, die zwar nach 12—18 Tagen abklang, jedoch eine mehr oder minder starke Trübung der Cornea hinterließ. Der Rest von 3 Tieren erwies nach 9 Tagen eine völlige Gesundung ohne Dauerschäden.

V. Die Kontrolltiere: — Alle 5 Meerschweinchen zeigen anfangs eine ganz schwere eitrige Conjunctivitis beiderseits mit totaler Lidverklebung. 3 Tiere starben am 3., 4., 6. Tage mit typischem Sektionsbefund. Bei einem Tier führt die schwere Diphtherie zur Panophthalmie nach 4 Tagen und

am 14. Tage zum Auslaufen des Auges, auch das linke Auge war schwer entzündet. Nur 1 Tier fiel ganz aus der Reihe, das nach 12 Tagen völlig gesund war. — Das Endresultat der Kontrollen wäre ganz eindeutig mit 3 Todesfällen, 1 Panophthalmie, wenn das eine Tier nicht spontan gesundet wäre. Einen Fehler in der Versuchsausführung halte ich für unbedingt ausgeschlossen. Das Tier hatte noch keinerlei Immunitätsgrad in sich. Es war eine ganz frische Sendung aus der Zuchtanstalt. Bürger und v. Bormann haben schon je 1 gegen Di.-Intoxikation resistentes Tier beschrieben. Sollte es sich vielleicht um ein solches Tier handeln? Doch das Angehen der Infektion, die schweren Anfangserscheinungen, der Ablauf der Krankheit sprechen dagegen. Es muß allerdings betont werden, daß es sich bei meiner Serie nur um eine relativ gelinde Infektion handelte.

Tabelle.

Dosierung	20 I. E.	10+10 I. E.	10+5+5 I. E.	5+5+5+5 I. E.	Kontrolle
Zahl der Tiere . .	10	10	10	10	5
gestorben früh[1]) .	—	1	—	—	3
gestorben spät . .	—	2	—	1	—
am Leben geblieben	10	7	10	9	2
Dauerschäd. leicht[2])	3	3	—	—	—
Dauerschäd. schwer	—	3	7	6	1
völlig gesund . . .	7	1	3	3	1

[1]) Unter früh gestorben sind die innerhalb der ersten 7 Krankheitstage, unter spät gestorben die innerhalb der 2.—8. Woche verendeten Tiere zu verstehen.

[2]) Unter leichter Dauerschädigung sind zu verstehen: Unterlidnarben, nicht den ganzen Bulbus betreffende Trübung, während Panophthalmie, Auslaufen des Auges, Staphylom, totale Corneatrübung zu den schweren Schäden zu zählen sind.

Schlußbericht.

Wie aus voriger Tabelle hervorgeht, zeigen die Tiere, die die Volldosis von 20 I. E. auf einmal erhalten haben, bei weiterem ein besseres Ergebnis als die fraktioniert gespritzten Tiere, sowohl hinsichtlich des Krankheitsverlaufes als auch der Schädigungen. Innerhalb von 14 Tagen sind die Tiere vollkommen gesund, außerdem waren die Krankheitserscheinungen an sich milder als bei den anderen Tieren. Als höchste Exacerbation hatten 3 Tiere eine leichte Ulceration der Cornea, was sich im Vergleich zu den Schädigungen der fraktioniert gespritzten Tiere (Panophthalmie, Auslaufen des Auges) als relativ gering angesehen werden kann. Kein Todesfall. Weit über die Hälfte der Tiere ist gesundet, während bei den anderen nicht ein Drittel. Von Dauerschädigungen wurden nur 3 Tiere befallen. Diese sind in Form einer makulösen Corneatrübung auch als leicht anzusehen, da ja das Sehvermögen nicht total verloren ist. So zeigt der Versuch trotz der Kleinheit des Materials eindeutig, daß die frühe einmalige Dosis bessere Ergebnisse zeigt als die fraktionierte Verabfolgung derselben Serummenge.

Zusammenfassung.

Die therapeutische Wirksamkeit der einmaligen Volldosisinjektion und der fraktionierten Verabreichung dieser Dosis bei der Diphtherieserumbehandlung wird an Hand von 45 mit Conjunctivaldiphtherie infizierten Meerschweinchen geprüft. Dabei läßt sich feststellen, daß die einmalige Injektion der Volldosis sich sowohl hinsichtlich der Verhütung von Todesfällen, wie auch bei der Heilung des lokalen Krankheitsprozesses bei weitem der fraktionierten Dosierung überlegen erweist.

Zum Schlusse möchte ich nicht unterlassen, Herrn Privatdozent Dr. v. Bormann für die Überlassung der Arbeit und die freundliche Unterstützung bei der Ausführung des Versuches zu danken.

Zugleich gilt mein herzlicher Dank Herrn Professor Dr. Rietschel, der in liebenswürdiger Weise an Stelle des weggegangenen Privatdozenten Dr. v. Bormann das Referat der Arbeit übernahm.

Literaturverzeichnis.

v. Bormann:
Die ansteckenden Krankheiten: Die Diphtherie, 172, 175, 178.

v. Bormann und Otto Scheurer:
Zeitschr. f. Kinderheilk. 1933, 76.

v. Bormann:
Medizinische Klinik, 1933, Nr. 2/4, 9, 11.

Falkenheim:
Fortschritte der Therapie, 1931, H. 5, 135.

Jakobsohn:
Monatsschrift für Kinderheilkunde, 46. Bd., 1930, 321, 323.

Kleinschmidt:
Münch. Med. Wschr. 1935, Nr. 29, S. 1143, 13.

F. Meyer:
Zentralblatt f. innere Medizin 1933, 889.

Rietschel:
Die Diphtheriebehandlung in der Praxis.

Szirmai:
Jahrbuch f. Kinderheilkunde, Bd. CXXVIII, 1930, 304.

Lebenslauf.

Ich wurde geboren als Sohn des Bäckermeisters Georg Kaupper und dessen Ehefrau, geb. Zapf am 14. Juli 1912 zu Bamberg. Nach 4-jährigem Besuch der Volksschule zu Bamberg trat ich in das hum. Alte Gymnasium zu Bamberg über. Dasselbe absolvierte ich nach 9-jährigem Besuch im Februar 1931. Zum Studium der Medizin immatrikulierte ich mich im Mai 1931 an der Universität Erlangen, wo ich zwei Semester lang verblieb. Im Mai 1932 schrieb ich mich an der Universität Würzburg ein, wo ich dann im Sommer 1933 die ärztliche Vorprüfung ablegte und im Wintersemester 1936/37 das medizinische Staatsexamen.

Ehrenwörtliche Erklärung.

Ich versichere hiermit ehrenwörtlich, daß ich vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe angefertigt, auch keine anderen Quellen und Hilfsmittel als die darin angegebene Literatur benutzt habe.

Würzburg, im Februar 1937.

Hans Kaupper.